

## СРЕДСТВО ДЛЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ЭФФЕКТОВ – УСИЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологии и фармакотерапии и может быть использовано для повышения терапевтической активности лекарственных препаратов.

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известны средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия лекарственных веществ (см. В.И. Петров, М.Д. Гаевый, П.А. Галенко-Ярошевский, Основы клинической фармакологии и фармакотерапии, М., «Альянс-В» 2002, с. 42-44). Однако сложность подбора компонентов и возможность проявления побочных эффектов ограничивают функциональные возможности данного решения.

Известно также как гомеопатические лекарственные средства приготовленные из исходного растительного сырья (RU 2122858 C1, A 61K 35/78, 1998; RU 2133123 C1, A 61K 35/78, 1999; RU 2177795 C1, A 61K 35/78, 2002), так и лекарственное средство в виде активированной формы сверхмалой дозы вещества, полученной путем последовательного многократного разведения и встряхивания по гомеопатическому методу (RU 2182492 C1, A 61K 39/00, 2002; RU 2191601 C1, A 61K 39/395, 2002; RU 2192882 C1, A 61K 38/22, 2002; RU

- 2 -

2201255 C1, A 61K 39/395, 27.03.2003; RU 2209083 C1, A 61K 39/395, 27.07.2003).

Данные средства в основном предназначены для индивидуализации лечения различных заболеваний, основанной на использовании клинико-феноменологического принципа подобия.

### РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретения направлено на создание эффективного (универсального) средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия различных лекарственных веществ или препаратов.

Решение поставленной задачи обеспечивается применением активированной формы лекарственного вещества в малой или сверхмалой дозе, полученного путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии в качестве средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия того же лекарственного вещества в терапевтической дозе.

Применение активированной дозы сверхмалого вещества по новому заявленному назначению оказалось возможным благодаря обнаруженному автором ее ранее не известного свойства – обеспечивать при введении в лекарственное вещество, из которого она получена, несуммарное усиление лечебного эффекта последнего, которое не вытекает с очевидностью из известных

решений. При этом сама по себе активированная форма сверхмалой дозы лекарственного вещества может не вызывать значимого лечебного эффекта.

### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Средство для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия лекарственного вещества получают путем последовательно многократного разведения исходного лекарственного вещества и одновременно подвергая разведения стандартизованному встряхиванию по правилам гомеопатической технологии, до получения малых или сверхмалых доз (не содержащих молекул исходного вещества) (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В. Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (исходного вещества) в 9 объемных частях (для десятичных разведений D) или в 99 объемных частях (для сотенных разведений C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции). Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Полученную активированную форму сверхмалой дозы лекарственного вещества вводят в терапевтическую дозу того же лекарственного вещества преимущественно в объемном соотношении  $1:1 \div 1:100$ .

Пример 1.

У крыс на модели конфликтной ситуации по Vogel J., 1971, изучена анксиолитическая активность феназепама в трех вариантах: 1) в терапевтической дозе, 2) в активированной форме, 3) сочетанное введение терапевтической дозы феназепама и его же активированной формы. Терапевтическую дозу феназепама (1 мг/кг) вводили внутривенно; активированную форму, содержащую смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, вводили в объеме 2,5 мл/кг массы тела животного также внутривенно, при сочетанном применении обе формы вводили одновременно в двух разных шприцах. Эффект оценивали через 20 мин после введения препаратов по числу наказуемых взятий воды. Результаты представлены в таблице. Побочные эффекты при совместном введении двух форм феназепама практически не были выражены.

Таблица. Влияние феназепама в терапевтической дозе, в активированной форме в сверхмалой дозах и их комбинаций на число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации у крыс.

| Группы животных                           | Доза                    | Число наказуемых взятий воды |
|---|-------------------------|------------------------------|
| Контроль                                  |                         | 177,75 ± 43,02               |
| Феназепам                                 | 1 мг/кг                 | 415,67 ± 113,96 *            |
| Активированная форма<br>в сверхмалой дозе | 2,5 мл/кг<br>массы тела | 260,67 ± 38,21               |
| Сочетание двух форм                       | 2,5 мл/кг+<br>1 мг/кг   | 1279,33 ± 82,28 **           |

\* - отличие от контроля достоверно, \*\* - отличие от группы Ф достоверно,  $p < 0.05$ .

Полученные данные указывают на наличие у феназепама (1 мг/кг) анксиолитической активности. По анксиолитическому действию активированная форма феназепама в сверхмалой дозе отличается от контроля, но это отличие статистически недостоверно. Совместное введение феназепама и его активированной формы в сверхмалой дозе обеспечивает анксиолитический эффект, в 3 раза превышающий эффект феназепама и в 1,9 раза – сумму эффектов обеих форм при раздельном введении. Таким образом, введение активированной формы феназепама в сверхмалой дозе совместно с феназепамом обеспечивает потенцирование специфической фармакологической активности феназепама в терапевтической дозе.

#### Пример 2.

Бензодиазепины являются эталонными препаратами в лечении тревожных расстройств, однако их применение нередко сопровождается побочными

эффектами, вынуждающими снижать дозы до минимальных эффективных. Исследование влияния активированной формы диазепама в сверхмалой дозе на анксиолитическую активность диазепама в терапевтических дозах проводили у 20 пациентов с генерализованным тревожным синдромом, характеризующимся уровнем тревоги по шкале тревоги Гамильтона не менее 20 баллов. В течение 14 дней пациенты получали таблетки, содержащие активированную форму диазепама в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C200, эквивалентная концентрация  $10^{-400}$  массовых долей) – по 1 таблетке 4 раза в сутки. Затем, с 15 по 30 день пациентам назначали диазепам перорально по 2 мг 4 раза в сутки (суточная доза – 8 мг), затем в течение 7 дней – активированную форму в сверхмалой дозе 4 табл/сут, затем в течение 14 дней – комбинацию активированной формы (4 таблетки/сут) и диазепама (8 мг/сут) с одновременным приемом таблеток обеих форм препарата. Уровень тревоги по шкале Гамильтона оценивали исходно и после каждого этапа лечения. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Влияние активированной формы диазепама в сверхмалой дозе, терапевтической дозе (8 мг/сут) и комбинированном приеме обеих форм на уровень тревоги при генерализованном тревожном расстройстве.

- 7 -

| Срок тестирования  | Общий уровень тревоги по шкале Гамильтона, баллов<br>(снижение относительно исходного показателя, %) |
|--|--|
| Исходно  | $27,7 \pm 2,6$   |
| После активированной формы диазепама в сверхмалой дозе – 2 нед | $23,5 \pm 3,1$ (15%)   |
| После диазепама 8 мг/сут                                       | $16,2 \pm 2,5$ * (26%)   |
| После активированной формы диазепама в сверхмалой дозе – 1 нед | $20,5 \pm 3,4$   |
| После сочетания обеих форм                                     | $10,3 \pm 1,8$ * (63%)   |

\* - отличие от предыдущего этапа достоверно,  $p < 0.05$ .

Как показывает динамика уровня тревоги, активированная форма диазепама в сверхмалой дозе не оказывает статистически достоверного анксиолитического действия (п.2, 4 таблицы). Диазепам при назначении в субоптимальной терапевтической дозе не позволяет добиться выраженного снижения уровня тревоги (п.3 таблицы). При сочетанном введении обеих форм достигается лечебный эффект (п.5), не уступающий эффекту большей дозы диазепама (15 мг/сут – по литературным данным), но не сопровождающийся выраженным побочным действием. Назначение активированной формы диазепама в

сверхмалой дозе совместно с диазепамом обеспечивает потенцирование специфической фармакологической активности диазепама.

Пример 3.

На модели адъювантного артрита, вызываемого у крыс однократным субплантарным введением 100 мкл полного адъюванта Фрейнда, оценивали противовоспалительное действие глюкокортикоидного препарата преднизолон в следующих вариантах: а) в терапевтической дозе, б) в активированной (потенцированной) форме (сверхмалая доза), в) при сочетанном введении терапевтической дозы и активированной формы. После введения полного адъюванта Фрейнда животные (по 10 крыс в группе) получали преднизолон в терапевтической дозе, в активированной форме или в их сочетании (контроль – дистиллированная вода) – в течение 14 суток.

Преднизолон в дозе 2 мг/кг (водный раствор) вводили внутрижелудочно; активированную форму преднизолон в сверхмалой дозе – смесь гомеопатических разведений D24+D60 вводили в виде водного раствора в дозе 2,5 мл/кг массы тела животного внутрижелудочно; при сочетанном применении обе формы вводили одновременно, предварительно смешав в соотношении 10:1.

Один раз в 1-2 дня оценивали тяжесть воспалительного поражения каждой конечности (от 0 до 4) и общий индекс тяжести артрита (от 0 до 16). Принимали во внимание нарушение функции, эритему, отек и деформацию конечности. Противовоспалительную активность препаратов оценивали по снижению общего

индекса тяжести артрита на 2-3 сутки и 14 сутки лечения. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Противовоспалительная активность преднизолона в терапевтической дозе, в сверхмалой дозе и при их сочетании.

| Группа  | Индекс тяжести артрита на 2-3 сут, баллов | Индекс тяжести артрита на 14 сут, баллов |
|---|---|--|
| Контроль  | $3,4 \pm 0,4$                             | $9,2 \pm 1,1$                            |
| Преднизолон 2 мг/кг                                 | $2,1 \pm 0,4$ *                           | $5,4 \pm 1,7$ *                          |
| Активированная форма преднизолона в сверхмалой дозе | $2,9 \pm 0,3$                             | $8,7 \pm 1,5$                            |
| Сочетанное введение                                 | $1,2 \pm 0,3$ *, #                        | $3,3 \pm 1,2$ *, #                       |

\* - отличие от контроля достоверно, # - отличие от группы преднизолона 2 мг/кг достоверно,  $p < 0.05$ .

Полученные данные показывают, что противовоспалительная активность активированной формы преднизолона в сверхмалой дозе не достигает уровня статистической значимости, при этом активированная форма препарата значительно потенцируют противовоспалительное действие преднизолона в субоптимальной терапевтической дозе как на раннем этапе воспалительной реакции, так и в период «второй волны» иммунного воспаления.

## Пример 4.

В клиническое исследование влияния активированной формы противовоспалительного средства гидрокортизона в сверхмалой дозе на терапевтическую активность гидрокортизона в отношении проявлений артрита были включены 20 пациентов с достоверным ревматоидным артритом (олигоартритная форма), нуждающихся в около- или внутрисуставных инъекциях препарата. Все пациенты до включения в исследование нуждались в инъекциях 20-25 мг гидрокортизона 2-3 раза в неделю (по требованию). В течение 8 недель во время инъекции пациенты получали перорально активированную форму гидрокортизона в сверхмалой дозе по 1 таблетке для рассасывания во рту (активированная форма – смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, эквивалентная концентрация  $10^{-24}$  массовых долей). Влияние активированной формы оценивали по продолжительности периодов, когда пациенты не нуждались в инъекциях гидрокортизона. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица. Влияние активированной формы гидрокортизона на длительность терапевтического эффекта гидрокортизона в терапевтической дозе.

| Режим лечения   | Длительность эффекта<br>инъекции<br>(интервал между<br>инъекциями<br>в режиме «по<br>требованию»), дней |
|---|---|
| 1. Гидрокортизон 20-25 мг   | $2,8 \pm 0,3$   |
| 2. Гидрокортизон 20-25 мг + активированная<br>форма гидрокортизона в сверхмалой дозе per os | $6,3 \pm 0,5$ *   |

\* - отличие от собственного контроля достоверно,  $p < 0.05$ .

Таким образом, активированная форма гидрокортизона в сверхмалой дозе потенцирует противовоспалительное действие гидрокортизона в терапевтической дозе.

Пример 5.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное изучение влияния активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе на противоопухолевую и антиметастатическую активность циклофосфана в терапевтической дозе.

Эксперименты проводились на мышах линии C57Bl/6 обоего пола массой 18-25 г. Гематогенно метастазирующие карциному легких Льюис (3LL), рак легкого-67 (РЛ-67) и меланому В-16 (В-16) перевивали внутримышечно. Циклофосфан в дозе 125 мг/кг вводили однократно внутривентрально на 11-е (3LL), 12-е (РЛ-67) и 16-е

(В-16) сутки после трансплантации опухолей. Потенцированный по гомеопатической технологии препарат, содержащий смесь гомеопатических разведений циклофосфана C12+C30+C200 (эквивалентная концентрация  $10^{-24}$ ,  $10^{-60}$ ,  $10^{-400}$  масс.долей соответственно), – активированную форму циклофосфана – животные получали в дозе 0,3 мл на мышь внутривентриально в течение 9-10 суток, начиная через 1 ч после инъекции цитостатика. Части животных экспериментальных групп вместо циклофосфана в терапевтической дозе внутривентриально вводили физиологический раствор. Мыши контрольных групп получали внутривентриально потенцированную воду. Оценку эффективности лечебных воздействий производили на 19-е (3LL), 21-е (РЛ-67) и 27-е (В-16) сутки эксперимента, определяя массу опухоли (по разности между массой здоровой лапы и с опухолью) и подсчитывая торможение ее роста – относительное уменьшение массы опухоли по сравнению с контрольной группой. При оценке интенсивности развития процесса метастазирования определяли среднее количество и площадь метастатических узлов на одну мышь в группе, частоту метастазирования опухоли в процентах (по отношению числа животных с метастазами к их общему количеству в группе).

Курсовое введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе после инъекции физиологического раствора не оказывало противоопухолевого и антиметастатического действия (по сравнению с контролем). Курсовое введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе на фоне химиотерапии 3LL не вызывало достоверных изменений в массе первичного опухолевого узла,

однако значительно повышало антиметастатический эффект циклофосфана в терапевтической дозе, о чем свидетельствовало отсутствие видимых метастазов в легких животных опытной группы. После введения активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе в схему лечения цитостатиком опухоли РЛ-67 количество метастазов и их площадь уменьшились в 3,8 и 12,5 раз соответственно, и лишь у 25 % мышей отмечалось метастатическое поражение легких. В то же время, введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе мышам с РЛ-67 значительно повышало ингибирующее действие цитостатика в отношении первичного опухолевого узла. При сочетании активированной формы и терапевтической дозы циклофосфана проявилось ингибирующее влияние препарата на развитие процесса диссеминации меланомы В-16. Так, включение в схему лечения активированной формы циклофосфана приводило к достоверному снижению этого показателя в группе комбинированной терапии.

Таким образом, на трех экспериментальных моделях опухолевой патологии показана способность активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе потенцировать противоопухолевое и антиметастатическое действие этого цитостатика в терапевтической дозе. Следует отметить, что наблюдаемое повышение противоопухолевого и антиметастатического действия химиотерапии не сопровождалось усилением токсичности.

Пример 6.

Влияние активированной формы широко изучаемого в психофармакологии препарата – этанола на анксиолитический эффект этанола оценивали у крыс в экспериментальной модели конфликтной ситуации по Vogel J., 1971 (столкновения питьевой мотивации и электроболевого раздражения в условиях питьевой депривации). Этанол (10% водный раствор), активированную форму этанола в сверхмалой дозе (гомеопатической разведение C1000, эквивалентная концентрация  $10^{-2000}$  массовых долей) в виде водного раствора или смесь 10% этанола и активированной формы этанола в объемном отношении 10:1 вносили в поилку камеры для исследования наказуемого питьевого поведения. Анксиолитический эффект оценивали по числу наказуемых взятий воды. Результаты представлены в таблице.

| Группы животных                                      | Число наказуемых взятий воды |
|--|------------------------------|
| 1. Контроль  | 170,5 ± 38,2                 |
| 2. Этанол 10%  | 317,2 ± 41,0 *               |
| 3. Активированная форма<br>этанола в сверхмалой дозе | 205,3 ± 53,6                 |
| 4. Этанол 10% + активированная<br>форма              | 396,7 ± 28,1 *, #            |

\* - отличие от контроля достоверно, \*\* - отличие от группы 2 достоверно,  $p < 0.05$ .

Таким образом, активированная форма этанола в сверхмалой дозе не оказывает статистически значимого анксиолитического действия в условиях конфликтной

ситуации, но потенцирует анксиолитический эффект этанола в концентрации 10%.

Пример 7.

Влияние активированной формы морфина в сверхмалой дозе на анальгетический эффект морфина оценивали у крыс в тесте отдергивания конечности в ответ на электроболевое раздражение. В разных экспериментальных группах крысы получали однократную внутривенную инъекцию: а) морфина в терапевтической дозе (5 мг/кг); б) активированной формы морфина в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C200, эквивалентная концентрация  $10^{-400}$  массовых долей) – в 0,5 мл водного раствора; в) морфина в терапевтической дозе и активированной форме одновременно (в одном шприце, в объемном соотношении 5:1). В качестве контроля служила дистиллированная вода. Регистрировали исходные пороги ноцицептивной реакции и через 30 мин после введения препаратов. Анальгезирующий эффект оценивали по повышению порога ноцицептивной реакции по сравнению с исходной. Результаты представлены в таблице.

- 16 -

| Группа животных  | Пороги ноцицептивной реакции, вольт |                     |
|--|-------------------------------------|---------------------|
|  | До введения                         | После введения      |
| 1. Контроль  | $30,7 \pm 2,5$                      | $31,0 \pm 3,0$      |
| 2. Активированная форма морфина в сверхмалой дозе                              | $31,2 \pm 2,1$                      | $27,9 \pm 2,9$      |
| 3. Морфин 5 мг/кг  | $29,7 \pm 2,6$                      | $38,2 \pm 2,8$ *    |
| 4. Сочетанное введение морфин 5 мг/кг + активированная форма в сверхмалой дозе | $31,7 \pm 2,8$                      | $44,5 \pm 2,1$ *, # |

\* - отличие от исходного значения достоверно, # - отличие от группы 3 достоверно,  $p < 0.05$ .

Таким образом, активированная форма морфина в сверхмалой дозе при однократном введении не оказывает статистически значимого анальгезирующего действия, но потенцирует обезболивающий эффект однократного введения морфина в дозе 5 мг/кг.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение активированной формы лекарственного вещества в малой или сверхмалой дозе в качестве средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия того же лекарственного вещества в терапевтической дозе.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2004/000374

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><div style="text-align: right; margin-right: 100px;">A61K 45/00, A61J 3/00</div> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>  |  |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br><p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br/> <div style="text-align: right; margin-right: 100px;">A61K 45/00, A61J 3/00</div> </p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>  |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |  |   |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                   | Relevant to claim No.   |
| A  | RU 2104032 C1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "SNEZHNY BARS") 10.02.1998                 | 1   |
| A  | US 5846514 A (ISOTECHNIKA INC) 08.12.1998  | 1   |
| A  | WO 09422846 A (PFIZER et al) 13.10.1994  | 1   |
| A  | M. D. GAEVY et al. Osnovy klinicheskoi farmakologii I farmakoterapii. Moscow, Aliyans-B, pages 42-44 | 1   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |  |   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div> |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">15 January 2005 (15.01.2005)</div>  |  | Date of mailing of the international search report<br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">10 February 2005 (10.02.2005)</div> |
| Name and mailing address of the ISA/<br><br>Facsimile No.  |  | Authorized officer<br><br>Telephone No.   |

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №  
PCT/RU 2004/000374

| А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:   |  |  |
|--|--|--|
| A61K 45/00, A61J 3/00  |  |  |
| Согласно международной патентной классификации (МПК-7)   |  |  |
| В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:   |  |  |
| Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:  |  |  |
| A61K 45/00, A61J 3/00  |  |  |
| Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:   |  |  |
| Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):   |  |  |
| С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:  |  |  |
| Категория*   | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей                                | Относится к пункту №   |
| A  | RU 2104032 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "СНЕЖНЫЙ БАРС") 10.02.1998                   | 1  |
| A  | US 5846514 A (ISOTECHNIKA INC) 08.12.1998  | 1  |
| A  | WO 09422846 A (PFIZER et al) 13.10.1994  | 1  |
| A  | М.Д. ГАЕВЫЙ и др. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии. Москва, Альянс-В, 2002, с. 42-44 | 1  |
| <input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении  |  |  |
| * Особые категории ссылочных документов:<br>A документ, определяющий общий уровень техники<br>E более ранний документ или патент, но опубликованный на дату международной подачи или после нее<br>U документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.<br>P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.<br>T более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения<br>X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень<br>Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории<br>& документ, являющийся патентом-аналогом |  |  |
| Дата действительного завершения международного поиска: 15 января 2005 (15.01.2005)   |  | Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 10 февраля 2005 (10.02.2005) |
| Наименование и адрес Международного поискового органа<br>Федеральный институт промышленной собственности<br>РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30.1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА   |  | Уполномоченное лицо:<br><br>О. Глущенкова<br><br>Телефон № 240-25-91                 |

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(январь 2004)